

第56回 広島大学研究科発表会（医学）

（平成 26 年11月6日）

1. A comparative study of 4 Fr versus 6 Fr nasobiliary drainage catheters: a randomized, controlled trial （4Fr と 6Fr の内視鏡的経鼻胆道ドレナージカテーテルに関する無作為化比較試験）

石垣 尚志
創生医科学専攻（消化器・代謝内科学）

【背景と目的】内視鏡的経鼻胆道ドレナージ（ENBD）の問題点として、術後膵炎と鼻および喉の不快感がある。我々は新たな細径のカテーテルがこれらの問題点を解決できるか否かを明らかにすることを目的とし、検討を行った。

【方法】4Fr と 6Fr の ENBD カテーテルに関する無作為化比較試験を行った。ENBD が必要な未処置乳頭症例 165 例を無作為に 2 群に割り付けた。

【結果】術後膵炎の発生率は、4Fr 群で 3.7% (3/82), 6Fr 群で 15.7% (13/83) であった ($p = 0.019$)。鼻と喉の不快感を示す視覚的アナログ尺度の平均は、処置当日で 4Fr 群: 2.6, 6Fr 群: 4.3 ($p = 0.0048$)、翌日では各々 2.3, 3.6 ($p = 0.028$) であった。胆汁の排液量は、4Fr 群: 16.3 (mL/h), 6Fr 群: 21.4 であった ($p = 0.051$)。閉塞性黄疸のサブグループでは、各々 19.2 (mL/h), 22.1 であった ($p = 0.40$)。減黄に要する日数は、4Fr 群: 5.6 日, 6Fr 群: 6.1 日であった ($p = 0.51$)。

【結論】4Fr カテーテルは、術後膵炎と鼻および喉の不快感を有意に低減した。ドレナージ効果は 6Fr と同等である可能性が示唆された。

2. Telomeric G-tail length and hospitalization for cardiovascular events in hemodialysis patients （血液透析患者におけるテロメア G テール長と心血管事故による入院イベントとの関係）

平塩 秀磨
展開医科学専攻（腎臓内科学）

染色体末端の 5'-TTAGGG-3' の繰り返し配列 DNA からなる telomere は、DNA のダメージを緩衝する役割を担い、その短縮は細胞老化を通じて個体老化を促

進する。更にその最末端にある G-tail が、Telomere 機能維持に重要である事が知られる。

本研究では HPA 法を用いて、G-tail, Total Telomere length を測定し、前向き観察研究を行った。

主要な結果として、中央値 48 か月のフォローアップ期間に、G-tail が短縮した群において新規 CVD event 発症リスクが増すことが明らかとなったが、Total Telomere にはこの傾向は見られなかった。

本研究において、急性期に変動する G-tail が Total Telomere よりも、血液透析患者の新規 CVD 発症の予測因子として有用である可能性が示唆された。

3. Effect of increasing respiratory rate on airway resistance and reactance in COPD patients （呼吸回数増加が COPD 患者の気道レジスタンスおよびリアクタンスに及ぼす影響）

中川 三沙
展開医科学専攻（分子内科学）

【背景】COPD 患者の労作時呼吸困難は気流閉塞と呼吸数増加時に発生する動的肺過膨張に起因するとされる。安静呼吸で短時間に呼吸抵抗の測定可能な Impulse oscillation system (IOS) が COPD 患者の診療に普及してきている。

【目的】IOS を用いて呼吸数増加時の COPD 患者の呼吸抵抗の特徴を明らかにし、息切れとの関連を検討する。

【方法】Control 群 10 例、COPD 群 20 例を対象にメトロノームに合わせて呼吸数を増加させ、各呼吸数下で IOS を用いて呼吸抵抗の測定を行った。COPD 患者の息切れは mMRC スコアを用いて評価し、IOS 測定値との関連を検討した。

【結果】COPD 患者では呼吸数の増加とともに呼吸時 X5 が負の方向に低下していくことが示され、Control 群の呼吸時 X5 の変化とは反対の動きをみせることがわかった。また、COPD 患者の呼吸時 X5 の変化量は mMRC スコアと有意な相関を示した。

【結論】COPD 患者において呼吸時 X5 が呼吸数増加時に特徴的な変化を示し、その変化が労作時呼吸困難の程度を反映していると考えられた。

4. The neurocognitive effects of Aripiprazole compared with Risperidone in the treatment of Schizophrenia

(統合失調症治療におけるアリピプラゾールとリスベリドンの認知機能に対する影響)

佐藤 悟朗

創生医科学専攻 (精神神経医科学)

【背景】統合失調症を対象に、第三世代抗精神病薬アリピプラゾールと第二世代抗精神病薬リスベリドンの臨床効果、副作用、認知機能などへの影響の比較評価を行った。

【方法】草津病院受診中の統合失調症患者 23 例に対し、二重盲検、無作為化クロスオーバー試験にて、1 剤目を 8 週間使用後評価し、4 週間かけて 2 剤目に切り替え、その後 8 週間使用し評価を行った。

【結果】リスベリドンの血中プロラクチン値は、有意に高値であった ($p < 0.001$)。また、前頭葉機能検査の FrSBe の脱抑制において、アリピプラゾールは、リスベリドンと比較し有意な改善を示した ($p < 0.05$)。また、リスベリドンからアリピプラゾールに変更された 5 例に脱落を認めた。

【考察】アリピプラゾールの部分作動作用によりプロラクチン、脱抑制の改善が見られたと考えた。一方、ドパミン遮断薬からドパミン部分作動薬への変更の際は、病状悪化のリスクがあり薬剤の置換は慎重に行う必要があると考えた。

5. Identification of PRL1 as a novel diagnostic and therapeutic target for castration-resistant prostate cancer by the Escherichia coli ampicillin secretion trap (CAST) method

(CAST 法により見いだされた去勢抵抗性前立腺癌の新規診断および治療標的としての PRL1 の同定)

神明 俊輔

創生医科学専攻 (分子病理学)

正常前立腺組織と前立腺癌細胞株を材料に CAST 法を用いて前立腺癌で発現の高い膜蛋白と分泌蛋白の抽出を行いアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株 DU145 に特異的に発現する PRL1 に着目し解析を行った。PRL1 は mRNA レベル、蛋白レベルのいずれにおいても前立腺癌組織で高発現していた。前立腺癌組織の免疫染色では PRL1 陽性例は PSA 再発率が有意

に高く多変量解析においても PRL1 陽性は独立した予後不良因子であった。前立腺癌細胞株において PRL1 のノックダウンにより増殖能・浸潤能・遊走能が抑制され PRL1 の強制発現により促進された。また PRL1 をノックダウンすることにより EGF 刺激による EGFR シグナルの下流分子の活性化の抑制と MMP9 の発現の低下を認めた。以上の結果から PRL1 は EGFR シグナルと MMP9 を介して腫瘍の進行に寄与し前立腺癌の治療標的となりうると考えられた。

6. Concurrent analysis of human equilibrative nucleoside transporter 1 and ribonucleotide reductase subunit 1 expression increases predictive value for prognosis in cholangiocarcinoma patients treated with adjuvant gemcitabine-based chemotherapy (胆道癌患者に対する Gemcitabine を用いた術後補助化学療法において human equilibrative nucleoside transporter 1 および ribonucleotide reductase regulatory subunit M1 発現の同時解析は予後の予測価値を高める)

佐々木 勇人

医歯薬学専攻 (外科学)

【背景】胆管癌切除症例において Gemcitabine (GEM) の代謝酵素である human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1) と ribonucleotide reductase regulatory subunit M1 (RRM1) の発現と予後との関係を解析する。

【方法】肝内および肝外進行胆道癌 127 例 (GEM 投与群 68 例, GEM 非投与群 59 例) について、腫瘍内 hENT1, RRM1 発現を免疫組織学的に評価し、disease-free survival (DFS), overall survival (OS) との関係を検討。

【結果】hENT1 高発現, RRM1 高発現はそれぞれ 86 例 (68%), 67 例 (53%) に認められた。GEM 投与群 68 例で DFS については hENT1 低発現 ($P = 0.044$), RRM1 高発現 ($P = 0.009$) が, OS については RRM1 高発現 ($P = 0.024$) が独立した予後不良因子であった。さらに hENT1, RRM1 発現の同時解析では, hENT1 高発現かつ RRM1 低発現群は極めて予後が良好であった (DFS: $P < 0.001$, OS: $P = 0.001$)。

【結語】進行胆道癌における hENT1, RRM1 の発現は GEM を用いた術後補助化学療法の予後予測に有用である可能性がある。

7. Fasting enhances TRAIL-mediated liver natural killer cell activity via HSP70 upregulation

(絶食刺激により HSP70 発現が増強することで、TRAIL を介した NK 細胞の活性化が生じる)

DANG THUC ANH VU

創生医科学専攻 (消化器・移植外科学)

絶食下の NK 活性増強機構について解析した。3 日間絶食下でマウス NK 細胞上 TRAIL と CD69 は有意に発現割合増加を認めた。TRAIL 増強のメカニズムについて検討すると、肝内 NK 細胞で TRAIL⁻ から TRAIL⁺ 細胞への転換を認めた。また絶食にて NK 細胞障害活性は有意な増強を認めその活性化は TRAIL 経路を介していた。さらに、絶食下で NK 細胞上の HSP70 の発現増加を認めた。recombinant HSP70 投与により肝 NK 細胞上に TRAIL 発現を認め、逆に anti-HSP70 抗体 B6 マウスに腹腔内投与し 3 日間絶食とすると TRAIL 発現割合は有意に低下した。本研究から NK 細胞は絶食下で TRAIL 依存性に抗腫瘍活性が増強し、HSP70 が TRAIL 活性化に寄与することが明らかとなった。術後や悪液質などの同様の環境下における腫瘍やウイルス感染に対する新規治療法開発のための一助となるものと考ええる。

8. T-staging of urothelial carcinomas of the ureter by CT: A preliminary study of new diagnostic criteria proposed for differentiating between T2 or lower and T3 or higher

(CT による尿管癌の T 因子診断: T2 以下 / T3 以上の選別を目的とした診断基準の提案に関する予備的研究)

本田 有紀子

展開医科学専攻 (放射線診断学)

尿管癌では、術前 CT による T 因子診断が治療方針の決定に重要である。今回、術前 CT 診断にて、T2 以下 / T3 以上の選別を目的とした新たな診断基準を提案し、その臨床的妥当性を検討した。尿管癌 30 例 (手術・病理診断例) の術前 CT を、3 名の放射線診断医 (腹部を専門としない放射線科医) で読影実験を行い、提案基準の有無で診断能がどのように変化するかについて ROC 解析を行った。提案する CT 基準では、mass 形成と索状影の有無により病変を 6 pattern に分類した。「提案基準あり」及び「提案基準なし」での ROC 曲線における Area under the

curve (AUC) は、それぞれ 0.54 (SD 0.09), 0.73 (SD 0.08) であり、提案基準を用いた方が診断能は統計学的に有意に高かった ($p < 0.01$)。提案基準が T 因子診断の精度向上に寄与する可能性が示唆された。

9. Treatment outcome of percutaneous transvenous embolization for gastric varices and encephalopathy due to portal systemic shunt which are complication of portal hypertension

(門脈圧亢進症の合併症である胃静脈瘤、門脈大循環シャントによる脳症に対する経皮経静脈的シャント塞栓術の治療成績)

1) Long-term outcome of patients with gastric varices treated by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration

(胃静脈瘤に対するバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術の長期成績)

2) Percutaneous transvenous embolization for portosystemic shunts associated with encephalopathy: Long-term outcomes in 14 patients

(門脈大循環シャントによる脳症に対する経皮経静脈的シャント塞栓術の長期成績)

苗代 典昭

創生医科学専攻 (消化器・代謝内科学)

肝硬変の合併症である門脈圧亢進症の胃静脈瘤、門脈大循環シャントに伴う脳症の治療に IVR の経皮経静脈的シャント塞栓術がある。その IVR の良好な長期成績が確認された。

1) 胃静脈瘤に対し B-RTO を施行した 100 例についての解析。Technical success は、complete 97% ($n=97$), partial 2% ($n=2$), failure 1% ($n=1$) (観察期間中央値 29 ヶ月)。全症例の 5/10 年生存率は 50/26%。生存に寄与した因子は Child-Pugh A, B/C 別 (HR2.4, 95% CI 1.5-3.9, $p=0.001$), 肝発癌の有 / 無 (HR4.8, 95% CI 2.3-9.8, $p<0.001$)。術後の食道静脈瘤 (EV) 増悪率は、3/5/10 年: 39/44/48%であった。B-RTO 前に EV を認めた群は無し群と比較して有意に EV の増悪を認めた ($p = 0.0001$)。

2) 門脈大循環シャントに伴う脳症の治療に経皮経静脈的シャント塞栓術を施行した 14 例の解析。14 例中 13 例において、目的とするシャント路の塞栓が得られ、この 13 例において、術後 1 日目より、NH3 値は正常化、脳症は改善し、観察期間中 (中

央値 14 ヶ月、最長 68 ヶ月) 脳症の再燃は認めていない。重篤な合併症は認めなかったが、術後、食道静脈瘤の増悪を 4 例認めた。

門脈圧亢進症の合併症である胃静脈瘤、門脈大循環シャントによる脳症に対する経静脈的シャント塞栓術の治療成績は優れており、有効な治療 option であると考えられる。

10. Hypoxia-mediated CD24 expression is correlated with gastric cancer aggressiveness by promoting cell migration and invasion

(低酸素によって促進される CD24 の発現は胃癌細胞の運動・浸潤能亢進因子である)

藤國 宣明

創生医科学専攻 (消化器・移植外科学)

CD24 は、種々の癌腫の悪性化因子として知られている。胃癌における CD24 の機能解析および発現誘導機序の検討を行った。

胃癌臨床サンプルおよびヒト胃癌細胞株を用いた解析で、CD24 は多様な発現形式を示した。CD24 の発現の有無でソーティングした胃癌細胞の特性を比較したところ、CD24 陽性細胞は細胞接着能、運動能、浸潤能が高かった。胃癌細胞を低酸素環境においたところ、CD24 陽性細胞は有意に増加し、浸潤能も亢進した。さらに RNAi 法を用いて HIF-1 α および HIF-2 α を発現抑制すると、低酸素による CD24 の発現誘導が抑制された。また、当科胃癌手術症例 119 例を対象にした免疫組織学的解析で、CD24 発現は病期、腫瘍深達度、リンパ節転移、脈管侵襲と相関し、胃癌の予後不良因子であった。CD24 と HIF-1 α および HIF-2 α の発現は有意な相関関係があった。以上から、CD24 は低酸素によって安定化する HIFs により発現誘導され胃癌細胞の浸潤能を亢進すると考えられた。

11. The relationship between NAFLD and the risk factors of cardiovascular disease

(NAFLD と心血管疾患危険因子の関連性について)

1) Efficacy of probucol for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label pilot study

(NASH におけるプロブコールの有効性について)

2) Eicosapentaenoic acid/arachidonic acid ratio as a possible link between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease

(エイコサペンタエン酸 / アラキドン酸比からみた NAFLD と心血管疾患の関連)

石飛 朋和

創生医科学専攻 (消化器・代謝内科学)

非アルコール脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、肝硬変や肝癌に進展し得る脂肪肝炎 (NASH) をも含む疾患概念である。生活習慣病の合併が多く、その進展には酸化ストレスやインスリン抵抗性が関与している。心血管疾患は NAFLD の主死因であり肝線維化抑制のみならず動脈硬化性疾患予防も重要である。

検討 1: 脂質異常症を伴う NASH に対するプロブコールの有用性。NASH に対し強い抗酸化作用を有する脂質代謝改善薬プロブコールの投与の結果、肝障害、糖脂質異常、酸化ストレス、NAFLD activity score、肝線維化を改善させた。

検討 2: エイコサペンタエン酸 (EPA) / アラキドン酸 (AA) 比と NAFLD との関連性。NAFLD は 45 歳以上では健康者に比し動脈硬化の指標である EPA/AA 比が低く、また EPA/AA 比が低い群は LDL/HDL 比も低かった。NAFLD は心血管疾患の高危険群と考えられた。

12. Postoperative atrial fibrillation after thoracic aortic surgery

(胸部大血管手術後の周術期心房細動)

荒川 三和

展開医科学専攻 (外科学)

心臓手術後の周術期心房細動 (Postoperative Atrial Fibrillation; POAF) は、一定の割合で発現することが知られているが、周術期合併症および死亡率に直接影響すると考えられており、重要である。今回我々は、日本のデータベースを使用し、胸部大血管手術後の POAF の発現率とそれに寄与する因子などを検討した。対象は日本国内で胸部大血管手術を施行された 12260 症例で日本心臓血管外科手術データベース機構 (Japan Cardiovascular Surgery Database Organization, JACVSD) に胸部大血管手術として登録された症例データを解析した。POAF は、術後 10 分以上持続した治療が必要となった周術期心房細動と定義した。症例を POAF 認めた群 (POAF (+) 群) と POAF 認めなかった群 (POAF (-) 群) に分け、各項目の 2 群間の比較を行った。POAF は全症例の 17.1% で認めた。POAF (+)

群と POAF (-) 群の患者背景では年齢、喫煙歴、高血圧、緊急手術等多数の項目で有意差を認めた。在院死亡率では POAF (+) 群が有意に高い傾向を認めた ($P < 0.0001$)。POAF は胸部大血管手術の術後のハイリスク因子と考えられた。

13. Fatty liver creates a pro-metastatic micro-environment for hepatocellular carcinoma through activation of hepatic stellate cells (脂肪肝は肝星細胞の活性化を通し、肝細胞癌の肝内転移を促進する環境を構築する)

御厨 美洋
創生医科学専攻 (消化器外科・移植外科学)

脂肪肝関連 HCC は近年増加傾向にある。一方 HCC の進展において活性化肝星細胞の関与が示唆されている。そこで、脂肪肝における HCC の特徴を星細胞の関与を中心に検討した。まず正常肝・脂肪肝ラットに HCC を投与した。脂肪肝ラットでは正常肝ラットに比べ高い生着率を認めた。次に正常肝・脂肪肝ラットより肝星細胞を分離した。脂肪肝由来星細胞 (FLHSC) は正常肝由来星細胞 (NLHSC) に比べ HCC の遊走能・増殖能を促進した。FLHSC は NLHSC に比べ、VEGF・TGF- β を多く分泌し、さらに HCC との共培養にて IL-1 α ・MMP-9 を多く分泌していた。HCC 細胞株皮下投与モデルにおいても、FLHSC は、HCC の増大を促進した。ROCK 阻害剤は FLHSC の HCC 促進作用を減弱させた。以上より脂肪肝は HCC の進展を促進する環境を有し、その一つとして星細胞の活性化が関与していることが示唆された。

14. Possible involvement of rumination in gray matter abnormalities in persistent symptoms of major depression: an exploratory magnetic resonance imaging voxel-based morphometry study

(大うつ病の持続的な症候において灰白質の異常に反芻が関与している可能性がある：ボクセルに基づく形態計測法を用いた探索的磁気共鳴画像解析)

町野 彰彦
創生医科学専攻 (精神神経医学)

治療抵抗性うつ病患者は、過去のネガティブな体験を繰り返し考え (反芻思考)、さらに落ち込むといっ

た悪循環に陥る傾向があり、この反芻思考が治療抵抗性うつ病の病態形成や維持に関係していることがいくつかの研究で示唆されている。本研究では、MRI を用いて治療抵抗性うつ病の灰白質体積の変化を明らかにするとともに、治療抵抗性うつ病の反芻思考と灰白質体積との関連性について検討を行った。

治療抵抗性うつ病では健常対照者群と比較して、前帯状回、上前頭回、小脳などにおいて灰白質体積が有意に減少しており、特に上前頭回における灰白質体積の減少は治療抵抗性うつ病の特異的マーカーとなる可能性が示唆された。また、治療抵抗性うつ病において、反芻思考の程度は右上側頭回の灰白質体積と正の相関を示した。この関連性は、治療抵抗性うつ病の病態理解を深めていく上で重要な知見と考えられた。

15. Advanced method for evaluation of gastric cancer risk by serum markers: determination of true low-risk subjects for gastric neoplasm (血清診断による胃癌リスク評価法：真の胃腫瘍低リスク例の同定)

保田 智之
創生医科学専攻 (消化器・代謝内科学)

【背景、目的】胃癌リスク分類 (ABC 分類) において、抗 *Helicobacter pylori* (*Hp*) 抗体陰性、ペプシノゲン (PG) 法陰性の A 群症例は、胃癌低危険群とされ、対策型検診対象から除外される。本研究では現リスク分類の妥当性を検討し、A 群症例への適正な対応法を提案することを目的とした。

【結果】当科で経験した胃腫瘍の 11% が A 群に分類されたが、そのうち *Hp* 未感染癌は 1% のみであった。残りの A 群 (A' 群) 症例は全例胃粘膜萎縮を認め、血清学的、組織学的に *Hp* 除菌後に類似していた。A' 群症例は、血清診断を用いた判別関数によって真の *Hp* 未感染者と感度 85%、特異度 84% で判別可能であった。

【結語】A 群にはある一定の胃癌高危険群症例が混入するため、現行のリスク分類を用いた検診法は早急に是正する必要がある。真の胃癌低リスク症例の同定には画像診断が必要だが、血清診断を用いた判別関数も有用である。

16. Clinical usefulness of capsule endoscopy for gastrointestinal lesions related to portal hypertension

(門脈圧亢進症関連消化管病変に対するカプセル内視鏡の臨床的有用性)

1) Major predictors of portal hypertensive enteropathy in patients with liver cirrhosis

(肝硬変患者における門脈圧亢進症性小腸症の予測因子)

2) Is small-bowel capsule endoscopy effective for diagnosis of esophagogastric lesions related to portal hypertension?

(小腸カプセル内視鏡を用いた門脈圧亢進症関連食道胃病変診断の有用性)

青山 大輝

創生医科学専攻 (消化器・代謝内科学)

【検討 1】肝硬変 (LC) 患者における門脈圧亢進症性小腸症 (PHE) の予測因子に関する検討

カプセル内視鏡 (CE) を施行した LC 患者 134 例を対象に PHE の頻度, その予測因子について検討した。PHE は 68% に認め, PHE の独立した予測因子は PSs であった。シャント別では, 左胃静脈と脾腎シャントが PHE の独立した予測因子であった。

【検討 2】小腸カプセル内視鏡を用いた門脈圧亢進症関連食道胃病変診断の有用性の検討

CE を施行した LC 患者 99 例を対象に食道静脈瘤 (EVs), 胃静脈瘤, 門脈圧亢進症性胃症 (PHG) の各診断能を検討した。食道静脈瘤の診断率は 65% であった。特に F2/F3, Ls/Lm 症例の診断率が高かった。胃静脈瘤は 1 例のみ診断可能であった。PHG の診断率は 67% で, 胃体下部まで広がる PHG の診断率が高かった。

【結語】CE は門脈圧亢進症関連消化管病変の診断に有用であった。